

審査の結果の要旨

氏名 三村佳弘

本研究は強皮症において重要な役割を演じていると考えられているサイトカインの一つである TGF- $\beta$ の活性化に関わるトロンボスポンジン I (TSP-1)について、その発現と病態への関わりを明らかにすることを試みたものであり下記の結果を得ている。

1. 培養強皮症線維芽細胞および強皮症皮膚における TSP-1 の発現量 (蛋白および mRNA)は正常皮膚線維芽細胞及び正常皮膚に比較し有意に高いことが示された。
2. 培養強皮症線維芽細胞を TGF $\beta$ 1 antisense oligonucleotide または抗 TGF $\beta$  中和抗体で処理するとその TSP-1 発現量は有意に低下し、培養強皮症線維芽細胞における TSP-1 の恒常的強発現は autocrine TGF $\beta$  刺激により維持されている可能性があると考えられた。
3. 培養正常線維芽細胞を外因性 TGF $\beta$ 1 で刺激すると TSP-1 の発現が増加することが示された。
4. 培養正常線維芽細胞を外因性 TGF $\beta$ 1 で刺激しても TSP-1 promoter 活性には変化がなかったが、TSP-1 message stability は亢進した。TGF $\beta$ 1 は培養正常線維芽細胞に対し、post-transcriptional level で作用し、TSP-1 の発現量を増加させることが示された。

5. 同様に培養強皮症線維芽細胞における TSP-1 の恒常的強発現は post-transcriptional level (message stability が上昇すること)で作用し、維持されていることが示された。
6. 培養強皮症線維芽細胞を TSP-1 antisense oligonucleotide や TSP-1 blocking peptide で処理するとその I 型コラーゲン発現量や Smad3 のリン酸化の減弱が見られた。強皮症線維芽細胞でみられる I 型コラーゲン発現亢進や Smad3 のリン酸化亢進をはじめとした autocrine TGF $\beta$ 刺激の亢進の少なくとも一部は内因性 TSP-1 によって維持されている可能性があることが示された。
7. 逆に正常皮膚線維芽細胞に TSP-1 を強発現させると I 型コラーゲン発現亢進や Smad3 のリン酸化亢進が認められ、TGF $\beta$  signaling が亢進することが示された。
8. TSP-1 を強発現させた正常皮膚線維芽細胞では latent TGF $\beta$ 1 添加でも、I 型コラーゲン遺伝子転写活性の亢進が見られ、TSP-1 による効果は内因性 TGF $\beta$  を活性化することに依存していることが示された。

以上、本論文は TSP-1 が強皮症の病態形成において重要な蛋白であることを示し、今後強皮症の治療戦略に貢献なしうるものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。